GT 1 - Sobrevivência na comunidade do cafezal

Cap 2 Células e tecidos do sistema imune

Células do sistema imune

. As células que realizam papéis especializados nas respostas imunes inatas e adaptativas são os fagócitos, células dendríticas (DCs), linfócitos antígenos-específicos e vários outros leucócitos que atuam eliminando antígenos.

. Quase todas as células derivam de células tronco hematopoéticas (CTHs) existentes na medula óssea, as quais se diferenciam a partir de linhagens ramificadas.

. As células imunes são classificadas em células mieloides (fagocitos e a maioria das DCs), ou células linfoides (todos os linfócitos).

. A maioria dessas células são encontradas no sangue, as respostas de linfócitos a antígenos geralmente ocorrem em tecidos linfoides ou outros tecidos e, portanto, podem não ser refletidas pelas alterações nos números de linfócitos no sangue.

. A maioria das células T auxiliares expressam uma proteína chamada CD4, enquanto os linfócitos T citotóxico (CTLs) expressam uma proteína de superfície diferente chamada CD8. Essas proteínas são denominadas marcadores, porque identificam e discriminam populações celulares distintas.

Fagócitos

. Os fagócitos, incluindo neutrófilo e macrófago, são células cuja função primária é ingerir e destruir microrganismo e remover tecidos danificados.

. Fagócitos na defesa do hospedeiro consistem em etapas sequenciais:

- recrutamento das células para os sítios de infecção
- reconhecimento e ativação por microorganismo
- ingestão dos microorganismos através do processo de fagocitose
- destruição dos microorganismos ingeridos

. Por meio do contato direto e secreção de citocinas, os Fagócitos se comunicam com outras células de maneira a promover ou regular as respostas imunes.

. Os neutrófilos e monócitos no sangue são produzidos na medula óssea, circulam no sangue e são recrutados para os sítios inflamatórios.

. A resposta do neutrófilo é mais rápida, e a expectativa de vida é curta, enquanto os monócitos se transformam em macrófagos nos tecidos, podem viver por longos períodos e, desse modo, sua resposta pode ter duração prolongada.

. Os neutrófilos usam rearranjos do citoesqueleto e montagem de enzimas para gerar respostas rápidas e transitantes, enquanto os macrófagos contam principalmente com a transcrição de novos genes.

Neutrófilos

. Os neutrófilos constituem a população mais abundante de leucócitos circulantes e o principal tipo celular nas reações inflamatórias agudas.

. Devido à sua morfologia nuclear, os neutrófilos também são chamados leucócitos polimorfonucleares (PMNs).

. O citoplasma contém dois tipos de grânulos ligados à membrana.

- grânulos específicos, estão repletos de enzimas, como lisozima, colagenase e elastase.
- Os neutrófilos dos outros dois tipos de leucócitos circulantes contêm grânulos citoplasmáticos, chamados basófilos e eosinófilos.
- O restante dos grânulos dos neutrófilos, chamados grânulos azurofílicos (ou azurófilos), contêm enzimas e outras substâncias microbicidas, entre as quais as defensinas e catelicidinas.

. Os neutrófilos são produzidos na medula óssea e surgem de precursores que também originam fagócitos mononucleares. A produção de neutrófilos é estimulada pelo fator estimulador de colônia de granulócito (G-CSF) e pelo fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF)
. Os neutrófilos podem migrar rapidamente para sítios de infecção após a entrada de microrganismos. Após entrarem nos tecidos, os neutrófilos atuam apenas durante 1-2 dias e, então, morrem.
. A principal função dos neutrófilos é fagocitar microrganismos, especialmente microrganismos opsonizados (patógenos que foram recobertos por opsoninas, que são moléculas do sistema imunológico), e produtos de células necróticas, bem como destruir esse material nos fagolisossomos, os neutrófilos produzem conteúdos de grânulos e substâncias antimicrobianas que matam microrganismos extracelulares, mas também danificam tecidos sadios.

Fagocitos mononucleares

. O sistema de fagócitos mononucleares inclui células circulantes chamadas monócitos que se transformam em macrófagos ao migrarem para os tecidos, e macrófagos residentes teciduais, derivados principalmente de precursores hematopoiéticos durante a vida fetal.

- Desenvolvimento de monócitos e macrófagos

. Em adultos, as células da linhagem monócito-macrófago surgem a partir de células precursoras comprometidas existentes na medula óssea, dirigidas por uma citocina chamada fator estimulador de colônia de monócito (ou macrófago) (M-CSF).
. Esses precursores amadurecem em monócitos, que, por sua vez, entram e circulam no sangue, e então migram para os tecidos, especialmente durante as reações inflamatórias, onde amadurecem ainda mais em macrófago.
. Muitos tecidos são povoados por macrófagos residentes de vida longa, os quais derivam do saco vitelínico ou de precursores do fígado fetal, durante o desenvolvimento fetal, e assumem fenótipos especializados de acordo com o órgão.

- Subpopulação de monócitos

. Os monócitos possuem citoplasma finamente granular contendo lisossomos, vacúolos fagocíticos e filamentos de citoesqueleto. Os monócitos são heterogêneos e consistem em diferentes subpopulações distinguíveis pelos marcadores de superfície celular e por suas funções.

- Monócitos clássicos ou inflamatórios: produzem mediadores inflamatórios, são fagocíticos e rapidamente recrutados para os sítios de infecção ou lesão tecidual, são encontradas no baço, a partir de onde podem ser recrutadas para a circulação em resposta a estímulos inflamatórios sistêmicos. Esses monócitos são identificáveis pela alta expressão de CD14 na superfície celular, ausência de expressão de CD16 e expressão do receptor de quimiocina CCR2.
- Monócitos não clássicos: são recrutados para os tecidos após a infecção ou lesão e podem contribuir para o reparo. Algumas dessas células se arrastam ao longo das superfícies endoteliais. Em seres humanos, os monócitos não clássicos constituem uma minoria dos monócitos sanguíneos e são identificados por baixos níveis de CD14, altos níveis de CD16 e do receptor de quimiocina CX3CR1.

- Funções dos macrófagos

. Uma das principais funções dos macrófagos na defesa do hospedeiro é ingerir microrganismos por fagocitose e, então, destruir os microrganismos ingeridos.

. Além de ingerir microrganismos, os macrófagos ingerem células necróticas do hospedeiro, incluindo as células que morrem nos tecidos em consequência dos efeitos de toxinas, traumatismo ou interrupção do suprimento sanguíneo, e também os neutrófilos que morrem após se acumularem em sítios de infecção.
. Os macrófagos reconhecem e englobam células apoptóticas antes que estas possam liberar seus conteúdos e induzir respostas inflamatórias. Ao longo de todo o corpo e no decorrer da vida inteira de um indivíduo, as células indesejadas morrem por apoptose como parte de muitos processos fisiológicos, como desenvolvimento, crescimento e renovação de tecidos sadios, sendo que as células mortas são eliminadas pelos macrófagos.
. Os macrófagos são ativados por substâncias microbianas e secretam diferentes citocinas que atuam sobre as células endoteliais do revestimento dos vasos sanguíneos, intensificando o recrutamento de mais monócitos e outros leucócitos do sangue para os sítios de infecção, amplificando assim a resposta protetora contra os microrganismos.
. Os macrófagos atuam como células apresentadoras de antígeno (APCs) que exibem fragmentos de antígenos proteicos e ativam linfócitos T. Esta função é importante na fase efetora das respostas imunes mediadas pela célula T.
. Os macrófagos promovem o reparo de tecidos lesados estimulando o crescimento de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e a síntese de matriz extracelular rica em colágeno (fibrose). Essas funções são mediadas pelas citocinas secretadas pelos macrófagos que atuam em várias células teciduais.
. Os macrófagos tipicamente respondem aos microrganismos que estão por perto rapidamente, os macrófagos sobrevivem por um tempo longo nos sítios de inflamação, os macrófagos não são terminalmente diferenciados e podem sofrer divisão celular em um sítio inflamatório. Portanto, os macrófagos são as células efetoras dominantes nos estágios mais tardios da resposta imune inata, decorridos vários dias do início de uma infecção.

- Receptores e ativação de macrófago

. Os macrófagos são ativados para desempenharem suas funções através do reconhecimento de muitos tipos diferentes de moléculas microbianas, bem como moléculas do hospedeiro produzidas em resposta a infecções e lesões. Essas diversas moléculas ativadoras se ligam a receptores sinalizadores específicos localizados na superfície ou dentro do macrófago.
. Os macrófagos são ativados quando outros receptores na membrana plasmática se ligam a opsoninas presentes na superfície dos microrganismos. As opsoninas são substâncias que cobrem partículas e, assim, as marcam para serem fagocitadas.
. Na imunidade adaptativa, os macrófagos são ativados pelas citocinas secretadas e por proteínas de membrana presentes em linfócitos T.

- Subpopulações de macrófago

. Células epitelioides: células gigantes multinucleadas, o que ocorre frequentemente em certos tipos de infecções microbianas, como as infecções por micobactérias, e em resposta a corpos estranhos indigeríveis.

Mastócito, basófilos e eosinófilos

. Os mastócitos, basófilos e eosinófilos são três tipos celulares adicionais que atuam nas respostas de imunidade inata e de imunidade adaptativa, seu envolvimento nas respostas imunes que conferem proteção contra helmintos e nas reações causadoras de doenças alérgicas.

- Mastócito

. Os mastócitos são células derivadas da medula óssea presentes nos epitélios da pele e das mucosas, as quais ao serem ativadas liberam numerosos mediadores inflamatórios

potentes que conferem defesa contra infecções por parasitas ou produzem os sintomas das doenças alérgicas.
. Uma citocina chamada fator da célula-tronco (ou c-Kit-ligante) é essencial ao desenvolvimento do mastócito. Normalmente, os mastócitos maduros não são encontrados na circulação, mas estão presentes nos tecidos, em geral adjacentes a pequenos vasos sanguíneos e nervos.
. Vários estímulos podem ativar os mastócitos e fazê-los liberar os conteúdos dos grânulos citoplasmáticos no espaço extracelular, bem como sintetizar e liberar citocinas e outros mediadores inflamatórios.
. Os mastócitos expressam receptores na membrana plasmática com alta afinidade por um tipo de anticorpo denominado IgE, e geralmente são recobertos por estes anticorpos. Quando os anticorpos presentes na superfície do mastócito se ligam ao antígeno, são induzidos eventos sinalizadores que levam à ativação do mastócito.
. Os mastócitos também são ativados quando reconhecem produtos microbianos, independentemente da IgE, atuando nesse sentido como sentinelas do sistema imune inato.

- Basófilos

. Os basófilos são granulócitos sanguíneos que apresentam muitas similaridades estruturais e funcionais com os mastócitos
. Os basófilo constituem menos de 1% dos leucócitos.. Os basófilos derivam de precursores hematopoiéticos, amadurecem na medula óssea e circulam no sangue
. Normalmente estão ausentes nos tecidos, os basófilos podem ser recrutados para alguns sítios inflamatórios. Os basófilos contêm grânulos que se ligam a corantes básicos e são capazes de sintetizar muitos mediadores que também são sintetizados pelos mastócitos.
. Os basófilos expressam receptores de IgE, ligam-se à IgE e podem ser ativados pela ligação do antígeno à IgE. Como o número de basófilos nos tecidos é baixo, sua importância na defesa do hospedeiro e nas reações alérgicas é incerta.

- Eosinófilos

. Os eosinófilos são granulócitos que expressam grânulos citoplasmáticos contendo enzimas nocivas às paredes celulares de parasitas, mas que também podem danificar os tecidos do hospedeiro.
. Eosinófilos são derivados da medula óssea e circulam no sangue, de onde podem ser recrutados para os tecidos.
. As citocinas GM-CSF, interleucina-3 (IL-3) e IL-5 promovem a maturação do eosinófilo a partir dos precursores mieloides, os eosinófilos estão presentes nos tecidos periféricos, em especial nos revestimentos de mucosa dos tratos respiratório, gastrintestinal e geniturinário, e seu número pode aumentar por meio do recrutamento a partir do sangue que ocorre no contexto da inflamação.

Células dendríticas (DCs)

. As DCs são células residentes nos tecidos e também circulantes que percebem a presença de microrganismos e iniciam reações de defesa imune inata, além de capturarem as proteínas microbianas para exibi-las às células T e assim iniciar as respostas imunes adaptativas.
. Atuando como sentinelas de infecção que iniciam a rápida resposta inata, mas também ligando as respostas inatas ao desenvolvimento das respostas imunes adaptativas.
. As DCs expressam TLRs e outros receptores que reconhecem moléculas microbianas, e respondem aos microrganismos secretando citocinas que recrutam e ativam células inatas nos sítios de infecção. As DCs também são extremamente eficientes na captura de

antígenos proteicos de microrganismos, degradação desses antígenos e exibição de partes desses antígenos para o reconhecimento pelas células T.

- Desenvolvimento das células dendríticas

. As DCs têm longas projeções membranosas, são dotadas de capacidades fagocíticas e estão amplamente distribuídas nos tecidos linfoides, epitélio de mucosa e parênquima de órgãos. A maioria das DCs faz parte da linhagem mieloide de células hematopoiéticas e surge de um precursor que também pode se diferenciar em monócitos. A maturação das DCs depende de uma citocina chamada Flt3- ligante, que se liga ao receptor tirosina quinase Flt3 nas células precursoras.

- Subpopulações de células dendríticas

. Existem duas populações principais de DCs que diferem quanto às propriedades fenotípicas e funções principais:

- As DCs clássicas (também chamadas DCs convencionais) são o principal tipo de DC envolvida na captura de antígenos proteicos de microrganismos que entram através dos epitélios, bem como na apresentação dos antígenos às células T. Tem a capacidade de estimular fortes respostas de células T. A maioria dessas células derivam de precursores mieloides que migram da medula óssea para se diferenciarem localmente em DCs residentes em tecidos linfoides e não linfoides.
- As DCs plasmacitoides produzem a citocina antiviral conhecida como interferon (IFN) tipo I em resposta aos vírus, e podem capturar microrganismos transmitidos pelo sangue e transportar seus antígenos para o baço para apresentação às células T. Essas DCs são assim nomeadas porque, após sua ativação, começam a se tornar morfologicamente parecidas com os plasmócitos. Desenvolvem-se na medula óssea a partir de um precursor que também origina as DCs clássicas, sendo encontradas no sangue e em pequenos números nos órgãos linfoides. As DCs plasmacitoides são as principais produtoras das citocinas chamadas interferons (IFNs) de tipo I no corpo, que promovem atividades antivirais potentes e exercem papel importante na defesa do hospedeiro contra os vírus.
- Células dendríticas foliculares (FDCs) exibem morfologia dendrítica, mas não estão relacionadas às DCs discutidas previamente. Não derivam de precursores na medula óssea e não apresentam antígenos proteicos às células T, mas estão envolvidas na ativação da célula B junto aos órgãos linfoides.

Linfócitos

. Os linfócitos, células ímpares da imunidade adaptativa, são as únicas células no corpo que expressam receptores antigênicos clonalmente distribuídos, cada um dos quais específico para um determinante antigênico diferente. Cada clone de linfócitos T e B expressa receptores antigênicos com especificidade única, diferente das especificidades dos receptores presentes nos outros clones.

. Os linfócitos são o único tipo celular capaz de transferir imunidade específica a microrganismos de animais imunizados para animais naive.

. A estimulação de linfócitos com antígenos leva a respostas que apresentam muitas das características das respostas imunes induzidas sob condições mais fisiológicas in vivo.

. Os receptores antígeno-específicos clonalmente distribuídos e altamente diversificados são produzidos unicamente por linfócitos, e por nenhum outro tipo de célula.

. Sabe-se que os genes codificadores de receptores antigênicos de linfócitos são formados pela recombinação de segmentos de DNA durante a maturação dessas células. Existe um aspecto aleatório nesses eventos de recombinação somática que resulta na geração de

milhões de diferentes genes de receptor recombinados e em um repertório altamente diverso de especificidades antigênicas entre diferentes clones de linfócitos.

- Classe de linfócitos

. Os linfócitos consistem em classes distintas com diferentes funções e produtos proteicos
. Os linfócitos B, as células produtoras de anticorpos, os estágios iniciais da maturação da célula B ocorrem na medula óssea. Assim, o nome linfócito B hoje se refere aos linfócitos derivados da medula óssea.
. Os linfócitos T, mediadores da imunidade celular, surgem a partir de células precursoras na medula óssea que migram e amadurecem no timo; portanto, linfócitos T se referem aos linfócitos derivados do timo.

- Subpopulação de Linfócitos B

. As principais subpopulações de células B são células B foliculares, células B da zona marginal e células B-1, cada uma das quais encontrada em localizações anatômicas distintas junto aos tecidos linfoides.

- As células B foliculares, o tipo de células B mais numeroso, são encontradas nos tecidos linfoides e no sangue. Elas expressam conjuntos de anticorpos altamente diversificados e clonalmente distribuídos, que atuam como receptores antigênicos de superfície celular e como moléculas efetoras-chave secretadas de imunidade adaptativa humoral. As células B foliculares originam a maioria dos anticorpos de alta afinidade e as células B de memória que protegem as pessoas contra infecções repetidas pelos mesmos microrganismos.
- As células B-1 e as células B da zona marginal constituem uma minoria das células B e produzem anticorpos com diversidade muito limitada. As células B-1 são encontradas principalmente em tecidos de mucosa, bem como nas cavidades peritoneal e pleural, enquanto as células B da zona marginal estão presentes principalmente no baço.

- Subpopulação de linfócitos T

. As duas subpopulações principais de células T são os linfócitos T auxiliares CD4 + e os CTLs CD8 + . Expressam receptores antigênicos chamados receptores de célula T (TCRs) αβ e atuam como mediadores da imunidade celular.

- As células T auxiliares CD4 + secretam citocinas que atuam em várias outras células, incluindo outros linfócitos T, células B e macrófagos.
- Os CTLs CD8 + reconhecem e matam células infectadas por vírus, bem como outros microrganismos capazes de viver dentro de células hospedeiras, e também matam células cancerígenas.
- As células T reguladoras CD4 + constituem uma terceira subpopulação de células T expressando receptores αβ, e sua função é inibir as respostas imunes.

. Adicionalmente, as células T natural killer (NKT), células T invariantes associadas à mucosa (MAIT) e células T γδ constituem três subpopulações numericamente menores de células T que expressam TCRs com diversidade limitada, análoga aos anticorpos produzidos pelas células B-1.

- Desenvolvimento dos linfócitos

. Após o nascimento, os linfócitos, assim como todas as células sanguíneas, surgem a partir de células-tronco existentes na medula óssea.
. Os linfócitos e seus precursores são radiossensíveis e morrem com doses altas de radiação γ.
. Todos os linfócitos passam por estágios de maturação complexos durante os quais expressam receptores antigênicos e adquirem as características funcionais e fenotípicas

das células maduras. Os sítios anatômicos onde ocorrem as principais etapas do desenvolvimento dos linfócitos são chamados órgãos linfoides geradores (ou primários, ou ainda, centrais). Esses órgãos são a medula óssea, onde surgem os precursores de linfócitos e células B maduras; e o timo, onde as células T amadurecem.

- População de linfócitos distinguidas pela história de exposição aos antígenos

. Os linfócitos naive que emergem da medula óssea ou do timo migram para os órgãos linfoides secundários, onde são ativados por antígenos para então proliferarem e se diferenciarem em células efetoras e de memória.
. Os linfócitos maduros que emergem da medula óssea ou do timo são chamados linfócitos naive. Os linfócitos naive são funcionalmente quiescentes, mas após a ativação pelo antígeno, proliferam e sofrem alterações drásticas no fenótipo e na atividade funcional. A ativação dos linfócitos naive segue uma série de etapas sequenciais que começam com a síntese de proteínas novas, como os receptores de citocina e as citocinas, as quais são necessárias para muitas das alterações subsequentes. As células então entram em proliferação, resultando em expansão dos clones antígeno-específicos, em um processo chamado expansão clonal.
. Essa rápida expansão clonal dos linfócitos microrganismo-específicos se faz necessária para acompanhar a capacidade dos microrganismos de se replicar rapidamente.
. Os linfócitos antígeno-estimulados se diferenciam em células efetoras, cuja função é eliminar o antígeno. Outra progênie de linfócitos T e B antígeno-estimulados se diferenciam em células de memória de vida longa, cuja função é mediar as respostas rápidas e intensificadas a exposições subsequentes aos antígenos.

- Linfócitos naive

. Os linfócitos naive são células T ou B maduras que jamais encontraram um antígeno estranho.
. Naive são células imunologicamente inexperientes
. Os linfócitos naive são encontrados na circulação e nos órgãos linfoides periféricos. Os linfócitos naive e os linfócitos de memória são chamados, ambos, de linfócitos em repouso, por não estarem se dividindo ativamente nem desempenhando funções efetora.
. Antes da estimulação antigênica, os linfócitos naive estão em um estado de repouso, ou estágio G0 do ciclo celular. Em resposta à estimulação, essas células entram no estágio G1 do ciclo celular antes de seguirem para a divisão. Os linfócitos ativados são maiores, têm mais citoplasma e organelas, e quantidades aumentadas de RNA citoplasmático, sendo chamados linfócitos grandes ou linfoblastos.
. Os linfócitos naive tipicamente vivem de 1 a 3 meses. Sua sobrevida requer sinais fornecidos por receptores antigênicos e citocinas.
. O receptor antigênico das células B naive gera sinais de sobrevida mesmo na ausência de antígeno.
. Os linfócitos T naive reconhecem fracamente vários autoantígenos, de modo suficiente para induzir sinais de sobrevivência, mas sem deflagrar os sinais mais fortes que se fazem necessários para iniciar a proliferação e diferenciação em células efetoras.
. As citocinas também são essenciais para a sobrevivência de linfócitos naive, e as células T e B naive expressam receptores para essas citocinas. Dentre essas citocinas, as mais importantes são a IL-7, que promove a sobrevivência e o baixo nível de ciclagem de células T naive; e o fator ativador de célula B (BAFF) uma citocina pertencente à família do fator necrose tumoral (TNF), que é necessária à sobrevivência célula B naive
. O pool de linfócitos naive é mantido em um número razoavelmente constante graças ao equilíbrio entre a morte espontânea dessas células e a produção de novas células nos

órgãos linfoides geradores. Qualquer perda de linfócitos leva à proliferação compensatória daqueles remanescentes e a um débito aumentado a partir dos órgãos geradores.

- Linfocitos efetores

. Alguns linfócitos naive se diferenciam em linfócitos efetores que têm a capacidade de produzir moléculas capazes de eliminar antígenos estranhos.
. Os linfócitos T efetores incluem as células T auxiliares CD4 + e os CTLs CD8 +.
. Os linfócitos B efetores são células secretoras de anticorpos, principalmente plasmócitos.
. As células T auxiliares ativam linfócitos B, macrófagos e DCs via moléculas de superfície, como CD40-ligante (CD154), que engajam CD40 em outras células, e citocinas secretadas que se ligam a receptores existentes nessas células. Os CTLs têm grânulos citoplasmáticos repletos de proteínas que, quando liberadas, matam as células reconhecidas pelos CTLs, as quais geralmente são células infectadas por vírus ou células tumorais.
. Ambas as células T efetoras, CD4 + e CD8 +, geralmente expressam proteínas de superfície indicativas de ativação recente, incluindo CD25 (um componente do receptor do fator de crescimento de célula T, a IL-2), e padrões alterados de moléculas mediadoras de migração.
. Enquanto as células T naive contam com a respiração mitocondrial para gerar sua reserva de energia, o ATP, as células T efetoras mudam para a glicólise aeróbica. Esse processo gera menos ATP por molécula de oxigênio, mas produz aminoácidos e lipídios que são necessários para sustentar a proliferação e a função das células efetoras.
. Os plasmócitos contém retículo endoplasmático rugoso denso que é o sítio onde os anticorpos são sintetizados; e complexos de Golgi perinucleares distintos, onde as moléculas de anticorpo são convertidas em suas formas finais e empacotadas para secreção. Os plasmócitos se desenvolvem em órgãos linfoides e em sítios de infecção, e alguns migram para a medula óssea ou para os tecidos de mucosa, onde podem viver e secretar anticorpos por longos períodos após a indução da resposta imune e até mesmo após a eliminação do antígeno. Os plasmablastos são células circulantes secretoras de anticorpos que exibem características de plasmócitos; podem ser identificados pela expressão de baixos níveis de marcadores típicos de célula B, CD19 e CD20, e altos níveis de moléculas como CD27 e CD38.

- Linfócitos de memória

. As células de memória são geradas durante as infecções, mas podem sobreviver em um estado funcionalmente quiescente ou de ciclagem lenta, durante meses ou anos após a eliminação do microrganismo.
. As células T de memória, assim como as células naive e diferentemente das células T efetoras, expressam moléculas de superfície que promovem sua migração para os sítios de infecção localizados em qualquer parte do corpo
. Os linfócitos B de memória podem expressar certas classes (isotipos) de Ig de membrana, como IgG, IgE ou IgA, como resultado da troca de isotipo (switching), enquanto as células B naive expressam apenas IgM e IgD, a expressão de CD27 é um marcador de células B de memória.

Células Natural Killer e Células Linfóides Inatas Secretoras de Citocinas

. As principais funções destas células são conferir defesa inicial contra patógenos infecciosos; reconhecer as células do hospedeiro estressadas e lesadas, e ajudar a eliminá-las; e influenciar a natureza da resposta imune adaptativa subsequente.
. As células natural killer (NK) têm funções citotóxicas similares às dos CTLs CD8 + . Essas células circulam no sangue e estão presentes em vários tecidos linfoides.

. As células linfoides inatas (ILCs) secretoras de citocinas têm funções efetoras similares às das células T auxiliares CD4+ . Essas ILCs podem ser agrupadas em três subpopulações principais, com base nas citocinas que secretam.
. As ILCs são raras no sangue e estão presentes sobretudo nos tecidos, especialmente nos tecidos de mucosa, como o pulmão e os intestinos. O progenitor linfoide comum na medula óssea que origina os linfócitos T e B também origina um precursor comum de células NK e ILCs secretoras de citocinas, sendo que ambas, células NK e ILCs, compartilham a expressão de vários marcadores linhagem-específicos e fatores de transcrição. As células indutoras de tecido linfoide são um tipo de ILC que produz as citocinas linfotoxina e TNF, e são essenciais à formação dos tecidos linfoides secundários organizados.

Anatomia e Funções dos Tecidos Linfóides

. Os órgãos linfoides geradores, também chamados órgãos linfoides primários ou centrais, incluindo a medula óssea e o timo, são os sítios onde os linfócitos expressam pela primeira vez os receptores antigênicos e alcançam a maturidade fenotípica e funcional. A medula óssea e o timo são os sítios de maturação das células B e T, respectivamente.
. Os linfócitos B amadurecem parcialmente na medula óssea, entram na circulação, migram para o baço (onde completam sua maturação) e então povoam os órgãos linfoides secundários.
. Os linfócitos T amadurecem no timo e então entram na circulação e migram para os órgãos linfoides periféricos.
. Os órgãos geradores possuem funções de fornecimento de fatores de crescimento e outros sinais moleculares necessários à maturação dos linfócitos; e a apresentação de autoantígenos para reconhecimento e seleção dos linfócitos em maturação.
. Os órgãos linfoides secundários (ou periféricos), incluindo os linfonodos, baço e componentes do sistema imune de mucosa, são os locais onde as respostas dos linfócitos a antígenos estranhos são iniciadas e desenvolvidas. Esses órgãos são anatomicamente organizados de modo a facilitar as interações celulares necessárias à iniciação das respostas imunes adaptativas.
. Nos órgãos secundários, os linfócitos e as APCs estão localizados e concentrados nos sítios para onde os antígenos estranhos são transportados e concentrados. Isso garante que antígenos e os linfócitos naive antígeno-específicos fiquem localizados nas mesmas regiões, de modo a possibilitar a iniciação das respostas imunes adaptativas. A anatomia dos órgãos linfoides também permite que as células B e T interajam após serem ativadas por antígenos.

- Medula óssea

. A medula óssea é o sítio de geração de células sanguíneas circulantes, incluindo hemácias, granulócitos e monócitos, bem como o sítio de maturação da célula B.
. A geração de todas as células sanguíneas, chamada hematopoiese, ocorre inicialmente durante o desenvolvimento fetal, nas ilhotas sanguíneas junto ao saco vitelínico e mesênquima para-aórtico, mudando então para o fígado entre o 3° e o 4° mês de gestação, até finalmente seguir para a medula óssea. Ao nascimento, a hematopoiese ocorre nos ossos ao longo, porém vai se tornando cada vez mais restrita à medula dos ossos chatos, de modo que na puberdade, a hematopoiese ocorre principalmente no esterno, vértebras, ossos ilíacos e costelas.
. Quando a medula óssea é lesada ou quando há uma demanda excepcional pela produção de novas células sanguíneas, o fígado e o baço frequentemente se tornam sítios de hematopoiese extramedular.

. As hemácias, granulócitos, monócitos, células dendríticas, mastócitos, plaquetas, linfócitos B e T, e ILCs se originam, todos, de uma célula-tronco hematopoética (CTH) comum na medula óssea. Uma única CTH pode gerar todos os diferentes tipos de células sanguíneas maduras.
. CTHs são autorrenováveis, porque a cada divisão pelo menos uma célula-filha mantém as propriedades de uma célula-tronco.
. As CTHs podem ser identificadas pela presença de marcadores de superfície, incluindo as proteínas CD34 e c-Kit, e pela ausência de marcadores linhagem-específicos expressos nas células maduras.
. As CTHs são mantidas em nichos anatômicos microscópicos especializados junto à medula óssea. Nesses locais, as células estromais não hematopoiéticas fornecem sinais contato-dependentes e fatores de crescimento requeridos para a ciclagem contínua das CTHs. Estas originam dois tipos de células progenitoras multipotentes, uma que gera células linfoides e algumas células mieloides, e outra que produz mais células mieloides, eritrócitos e plaquetas. O progenitor mieloide-linfoide comum origina precursores comprometidos de células das linhagens T, B e ILC, bem como algumas células mieloides. Os progenitores mieloidemegacariócito-eritroide comuns originam precursores comprometidos com as linhagens eritroide, megacariocítica, granulocítica e monocítica, os quais originam, respectivamente, hemácias maduras, plaquetas, granulócitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos) e monócitos. A maioria das DCs surge de um ramo da linhagem monocítica. Os progenitores de mastócitos imaturos surgem a partir de um precursor granulócito/monócito comum, deixam a medula óssea, e amadurecem em mastócitos nos tecidos periféricos. A proliferação e maturação de células precursoras na medula óssea são estimuladas por citocinas. Muitas dessas citocinas são chamadas fatores estimuladores de colônia, por terem sido inicialmente avaliados por sua capacidade de estimular o crescimento e o desenvolvimento de várias colônias leucocitárias ou eritroides a partir da medula óssea. As citocinas hematopoiéticas são produzidas por células estromais e macrófagos.
. Também são produzidas por linfócitos T antígeno-estimulados e macrófagos ativados por citocina ou microrganismo, fornecendo um mecanismo para reposição dos leucócitos que podem vir a ser consumidos durante as reações imunes e inflamatórias.
. A medula contém numerosos plasmócitos secretores de anticorpo de vida longa. Essas células são geradas em órgãos linfoides periféricos, como consequência da estimulação de células B por antígenos e células T auxiliares, e então migram para a medula óssea.

- Timo

. O timo é o local de maturação da célula T.
. Trata-se de um órgão bilobado
. Cada lobo é dividido em múltiplos lóbulos por septos fibrosos, e cada lóbulo consiste em um córtex externo e uma medula interna. O córtex contém uma coleção densa de linfócitos T, enquanto a medula mais clara é mais esparsamente povoada por linfócitos. A medula também contém macrófagos e DCs.
. As células epiteliais corticais produzem IL-7, necessária ao desenvolvimento inicial da célula T. Uma subpopulação distinta de células epiteliais encontrada apenas na medula, chamadas células epiteliais medulares tímicas (MTECs), exercem papel especial na apresentação de autoantígenos para as células T em desenvolvimento, causando sua eliminação. Esse é um mecanismo que garante que o sistema imune permaneça tolerante aos autoantígenos.

. Na medula, existem estruturas chamadas corpúsculos de Hassall que são compostas por espirais firmemente compactadas de células epiteliais que podem ser remanescentes de células em degeneração.
. O componente epitelial do timo deriva de invaginações que ocorrem na ectoderme do pescoço e do tórax em desenvolvimento do embrião, formando estruturas chamadas bolsas branquiais. Os precursores de linfócitos, macrófagos e DCs derivam da medula óssea.
. Um distúrbio hereditário da imunidade da célula T causado pela falha de desenvolvimento do timo é chamado síndrome de DiGeorge. Esses pacientes sofrem de deficiência de célula T porque uma deleção cromossômica elimina os genes requeridos para o desenvolvimento do timo.
. Os linfócitos no timo, também chamados timócitos, são células T em vários estágios de maturação. As células mais imaturas entram no timo, e sua maturação começa no córtex. Conforme amadurecem, os timócitos migram rumo à medula, por isso a medula contém principalmente células T maduras. Somente células T naive maduras saem do timo e entram no sangue e nos tecidos linfoides periféricos.

- Sistema linfatico

. O sistema linfático consiste em vasos especializados, chamados linfáticos, que drenam líquido dos tecidos, e em linfonodos interespaçados ao longo dos vasos.
. Os vasos linfáticos estão presos à matriz extracelular por fibras de elastina, as quais servem para puxá-los, abrindo-os quando há excesso de líquido acumulado e inchaço tecidual. Esses vasos permitem a livre captação do líquido intersticial, e o arranjo em sobreposição das células endoteliais e válvulas de sentido único junto aos seus lúmens previne o fluxo retrógrado do líquido. O líquido absorvido, chamado linfa, é bombeado para o interior de vasos linfáticos convergentes progressivamente maiores, por meio da contração das células musculares lisas perilinfáticas e por ação da pressão exercida pelo movimento dos tecidos musculoesqueléticos. Esses vasos se fundem aos aferentes linfáticos que drenam para dentro dos linfonodos, sendo que a linfa drena para fora dos linfonodos através dos linfáticos eferentes.
. A linfa oriunda do ducto torácico é esvaziada na veia cava superior, devolvendo assim o líquido à corrente sanguínea. Os linfáticos do tronco direito superior, braço direito e lado direito da cabeça drenam para dentro do ducto linfático direito, que também drena para dentro da veia cava superior
. Os vasos linfáticos coletam antígenos microbianos de suas portas de entrada e os distribuem aos linfonodos, onde esses antígenos podem estimular as respostas imunes adaptativas. Os microrganismos entram no corpo mais frequentemente através da pele e dos tratos gastrointestinal e respiratório. Todos esses tecidos são revestidos por barreiras epiteliais que contêm DCs.
. As DCs capturam antígenos microbianos e entram nos vasos linfáticos através de hiatos existentes na membrana basal pelas quimiocinas produzidas no linfonodo.
. Outros microrganismos, bem como antígenos solúveis, podem entrar nos linfáticos independentemente das DCs. Além disso, mediadores inflamatórios solúveis, como as quimiocinas e outras citocinas, os quais são produzidos em sítios de infecção, entram nos linfáticos e ativam o endotélio linfático para promover adicionalmente a migração de DCs para dentro do vaso.
. Os linfonodos atuam como filtros que mostram a linfa para antígenos solúveis e DC-associados. Os antígenos capturados podem então ser “vistos” pelas células do sistema imune adaptativo.

- Linfonodos

. Os linfonodos são órgãos linfoides secundários, vascularizados e encapsulados, que exibem características anatômicas favoráveis à iniciação de respostas imunes adaptativas a antígenos transportados dos tecidos pelos linfáticos. Os linfonodos estão situados ao longo dos canais linfáticos, no corpo inteiro, e assim têm acesso aos antígenos encontrados nos epitélios e originários da maioria dos tecidos, os quais são drenados pelos linfáticos.
. Os linfáticos aferentes esvaziam dentro do seio subcapsular (marginal), e a linfa pode drenar desse local diretamente para dentro do seio medular conectado e, em seguida, para fora do linfonodo via linfáticos eferentes. Os macrófagos no seio subcapsular tem função de remover por fagocitose os organismos infecciosos, os quais podem ser reconhecidos pelos macrófagos através de uma ampla variedade de receptores de superfície celular.
. O córtex externo contém agregados de células chamados folículos, os quais são povoados principalmente por linfócitos B. O córtex ao redor dos folículos, chamado córtex parafolicular, paracórtex ou zona de célula T, e é povoado principalmente por linfócitos T e DCs

- Organização anatômica dos linfócitos B e T

. As células B são encontradas principalmente nos folículos corticais. Os folículos se organizam em torno das células dendríticas foliculares (FDCs), que têm processos interdigitantes formando uma densa rede reticular. Alguns folículos contêm áreas centrais chamadas centros germinativos.
. Os folículos sem centros germinativos, chamados folículos primários, contêm principalmente linfócitos B naive maduros. Os folículos com centros germinativos, chamados folículos secundários, contêm células B ativadas.
. Os centros germinativos se desenvolvem em resposta à estimulação antigênica e são locais de notável proliferação de células B, seleção de células B produtoras de anticorpos de alta afinidade, e geração de células B de memória e plasmócitos de vida longa. Cada centro germinativo consiste em uma zona escura densa e compactada contendo células B em proliferação chamadas centroblastos, e em uma zona clara contendo células chamadas centrócitos, que são células que pararam de proliferar e estão sendo selecionadas para sobreviver e se diferenciar.
. Os linfócitos T estão localizados principalmente abaixo e mais centralmente aos folículos, nos cordões paracorticais. Essas zonas ricas em células T contêm uma rede de fibroblastos especializados chamados células reticulares fibroblásticas (FRCs), muitas das quais formam a camada externa de estruturas semelhantes a tubos chamadas condutos de FRC.
. Os condutos servem para transportar alguns antígenos que entram nos linfonodos através dos linfáticos aferentes, seguindo para o interior da zona de células T para acessar as DCs apresentadoras de antígeno
. As células T naive entram nas zonas de células T através das HEVs (vênulas de endotélio alto)
. A maioria (~70%) das células T corticais são células T auxiliares CD4+ entremeadas com algumas células CD8+. Essas proporções podem mudar drasticamente no decorrer de uma infecção.
. A segregação anatômica dos linfócitos B e T em áreas distintas do linfonodo depende das citocinas que são secretadas pelas células estromais do linfonodo em cada área, e que dirigem a migração dos linfócitos.
. As citocinas que determinam onde as células B e T residem no linfonodo são chamadas quimiocinas.

. As quimiocinas constituem uma ampla família de citocinas envolvidas nas funções de motilidade celular no desenvolvimento, manutenção da arquitetura tecidual e respostas imune e inflamatória.
. As células T naive expressam um receptor chamado CCR7 que se liga às quimiocinas CCL19 e CCL21, produzidas pelas FRCs e outras células estromais nas zonas de células T do linfonodo. Essas quimiocinas promovem o movimento da célula T naive do sangue, através da parede das HEVs, e para dentro da zona de células T.
. As células B naive expressam níveis baixos de CCR7 e níveis mais altos de outro receptor de quimiocina, o CXCR5, que reconhece a quimiocina CXCL13, produzida somente nos folículos pelas FDCs. Assim, as células B naive circulantes que entram nos linfonodos, também via HEVs, são atraídas para dentro dos folículos.
. O desenvolvimento de linfonodos, bem como de outros órgãos linfoides periféricos, depende das células tecido linfoide-indutoras e das ações coordenadas de várias citocinas, quimiocinas e fatores de transcrição. Durante a vida fetal, as células tecido linfoide-indutoras, que constituem uma subpopulação de ILCs discutida anteriormente, estimulam o desenvolvimento de linfonodos e outros órgãos linfoides secundários. Essa função é mediada por várias proteínas expressas pelas células indutoras, dentre as quais as mais completamente estudadas são as citocinas linfotoxina-α (LTα) e linfotoxina-β (LTβ).
. A LTβ produzida pelas células indutoras estimula as células estromais em diferentes localizações em um órgão linfoide secundário em desenvolvimento a secretarem quimiocinas que ajudam a organizar a estrutura dos órgãos linfoides. As FDCs são ativadas pela LTβ a produzirem a quimiocina CXCL13, que serve para recrutar células B e organizar o folículo em desenvolvimento. As FRCs são ativadas e produzem CCL19 e CCL21, que recrutam células T e DCs, e formam a zona de células T.
. A segregação anatômica das células B e T garante que cada população de linfócitos esteja em estreito contato com as APCs apropriadas, graças a essa segregação precisa, as populações de linfócitos B e T são mantidas separadas até o momento em que deverão interagir de modo funcional.
. Após a estimulação pelos antígenos proteicos, as células B e T alteram a expressão dos receptores de quimiocina e começam a migrar na direção umas das outras em resposta aos sinais das quimiocinas e outros mediadores. As células T ativadas migram rumo aos folículos, para ajudar as células B, ou saem do linfonodo e entram na circulação. As células B ativadas migram para dentro dos centros germinativos e, após a diferenciação em plasmócitos, podem passar a residir na medula óssea.

Transporte Antigênico Via Linfonodos

. As substâncias transportadas pela linfa que entram no seio subcapsular do linfonodo são separadas por tamanho e distribuídas às DCs, macrófagos e FDCs, para iniciar as respostas das células T e B.
. O assoalho do seio subcapsular é construído de forma a permitir que as células presentes no seio entrem em contato ou migrem para o córtex subjacente, mas de modo a impedir a livre passagem de moléculas solúveis presentes na linfa para o córtex.
. Microrganismos e antígenos de alto peso molecular são captados pelos macrófagos sinusais e apresentados aos linfócitos B corticais logo abaixo do seio.

- primeira etapa nas respostas de anticorpo a esses antígenos. Os antígenos solúveis de baixo peso molecular são transportados para fora do seio através de condutos de FRC, e passados às DCs corticais residentes localizadas nas adjacências dos condutos. As DCs residentes estendem seus processos por entre as células que revestem os condutos e para dentro do lúmen, e usam esses processos para

capturar e ingerir os antígenos solúveis que entraram nos condutos. Essa via de distribuição de antígenos nas respostas imunes de célula T iniciais a certos antígenos microbianos, porém as respostas mais amplas e sustentadas requerem distribuição de antígenos ao linfonodo pelas DCs.

Baço

. O baço é um órgão altamente vascularizado, cujas principais funções são remover da circulação as células sanguíneas envelhecidas e danificadas, bem como as partículas (como imunocomplexos e microrganismos opsonizados), e iniciar respostas imunes adaptativas a antígenos transportados pelo sangue.
. O parênquima esplênico é dividido em polpa vermelha, constituída principalmente por sinusoides vasculares cheios de sangue, e polpa branca rica em linfócitos.
. Os sinusoides terminam em vênulas que drenam no interior da veia esplênica, a qual transporta sangue para fora do baço e para dentro da circulação porta. Os macrófagos da polpa vermelha atuam como um importante filtro do sangue, removendo microrganismos, células danificadas e células/microrganismos cobertos com anticorpos (opsonizados).
. Os indivíduos sem baço são suscetíveis a infecções disseminadas por bactérias encapsuladas. Isso pode ser devido principalmente ao fato de esses microrganismos normalmente sao depurados por opsonização e fagocitose, e essa função pode ficar defeituosa na ausência do baço.
. A polpa branca contém as células mediadoras das respostas imunes adaptativas a antígenos transportados pelo sangue. Na polpa branca, há muitas coleções de linfócitos densamente concentrados.
. Uma região de células especializadas circundando o seio marginal, chamada zona marginal, forma a fronteira entre a polpa vermelha e a polpa branca. A arquitetura da polpa branca é análoga à organização dos linfonodos, com zonas segregadas de células T e B. No baço murino, as artérias centrais estão circundadas por manguitos de linfócitos, a maioria dos quais são células T. Essas zonas de células T são chamadas de bainhas linfoides periarteriolares.
. Folículos ricos em células B ocupam o espaço entre o seio marginal e a bainha periarteriolar.
. As células B na zona marginal são funcionalmente distintas das células B foliculares e têm um repertório limitado de especificidades antigênicas.
. Os arranjos anatômicos das APCs, células B e células T na polpa branca esplênica promovem as interações requeridas para o desenvolvimento eficiente das respostas imunes humorais.
. A segregação dos linfócitos T nas bainhas linfoides periarteriolares e das células B nos folículos e zonas marginais depende da produção de diferentes citocinas e quimiocinas pelas células estromais nessas áreas distintas, de modo análogo ao que ocorre nos linfonodos, a quimiocina CXCL13 e seu receptor CXCR5 são requeridos para a migração da célula B para o interior dos folículos, enquanto CCL19 e CCL21, bem como seu receptor CCR7, são requeridos para a migração da célula T naive para o interior da bainha periarteriolar. A produção dessas quimiocinas por células estromais não linfoides é estimulada pela citocina linfotoxina.

Sistemas Imunes Cutâneo e de Mucosa

. Todas as principais barreiras epiteliais do corpo, incluindo a pele, mucosa gastrintestinal e mucosa bronquial, têm seu próprio sistema de linfonodos, estruturas linfoides não encapsuladas e células imunes difusamente distribuídas, que atuam de formas

coordenadas para fornecer respostas imunes especializadas contra os patógenos que transpõem essas barreiras.
. Os componentes dos sistemas imunes associados às mucosas gastrintestinais e bronquial são chamados tecido linfoide associado à mucosa (MALT) e estão envolvidos nas respostas imunes a antígenos e microrganismos ingeridos e inalados. A pele e o MALT contêm uma ampla proporção dessas células dos sistemas imunes inato e adaptativo,são densamente povoados por microrganismos comensais.
. Nesses tecidos, o sistema imune evoluiu para não eliminar os comensais.